

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 19 年 1 月 18 日 (2007.1.18)

【公表番号】特表 2006-514038 (P2006-514038A)

【公表日】平成 18 年 4 月 27 日 (2006.4.27)

【年通号数】公開・登録公報 2006-017

【出願番号】特願 2004-562599 (P2004-562599)

【国際特許分類】

**C 0 7 H 19/067 (2006.01)**

**C 0 7 H 19/167 (2006.01)**

**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 31/12 (2006.01)**

A 6 1 K 31/7068 (2006.01)

A 6 1 K 31/7076 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 H 19/067

C 0 7 H 19/167

A 6 1 P 43/00 1 2 3

A 6 1 P 31/12

A 6 1 K 31/7068

A 6 1 K 31/7076

C 0 7 B 61/00 3 0 0

【手続補正書】

【提出日】平成 18 年 11 月 22 日 (2006.11.22)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) 2' 分枝リボフラノシルヌクレオシド；

b) 場合により保護されている有機酸；

c) カップリング剤；および

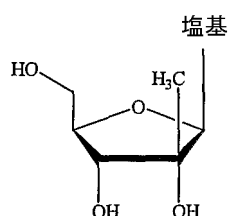
d) 塩基、場合により塩基触媒存在下でのもの

を反応させることを含む、場合によりワンポットシステムで、2' - 分枝リボフラノシルヌクレオシドの 3' ヒドロキシル位を選択的にエステル化するための方法。

【請求項 2】

前記 2' 分枝リボフラノシルヌクレオシドが、式：

【化 1】



(式中、塩基は、プリン、ピリミジン、ピロロピリミジン、トリアゾロピリジン、イミダ

ゾロピリジンまたはピラゾロピリミジンである。)

の 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記塩基が、ピリジン塩基である、請求項 2 に記載の方法。

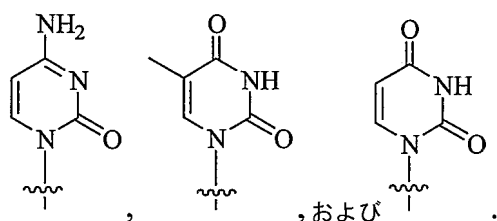
【請求項 4】

前記ピリミジン塩基が、チミン、シトシン、5 - フルオロシトシン、5 - メチルシトシン、6 - アザピリミジン ( 6 - アザシトシンを含む )、2 - および / または 4 - メルカプトピリミジン、ウラシル、5 - ハロウラシル、C<sup>5</sup> - アルキルピリミジン、C<sup>5</sup> - ベンジルピリミジン、C<sup>5</sup> - ハロピリミジン、C<sup>5</sup> - ビニルピリミジン、C<sup>5</sup> - アセチレン性ピリミジン、C<sup>5</sup> - アシルピリミジン、C<sup>5</sup> - ヒドロキシアシルプリン、C<sup>5</sup> - アミドピリミジン、C<sup>5</sup> - シアノピリミジン、C<sup>5</sup> - ニトロピリミジンおよび C<sup>5</sup> - アミノピリミジンから成る群より選択される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記ピリミジンが、

【化 2】



から成る群より選択される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

前記塩基が、プリン塩基である、請求項 2 に記載の方法。

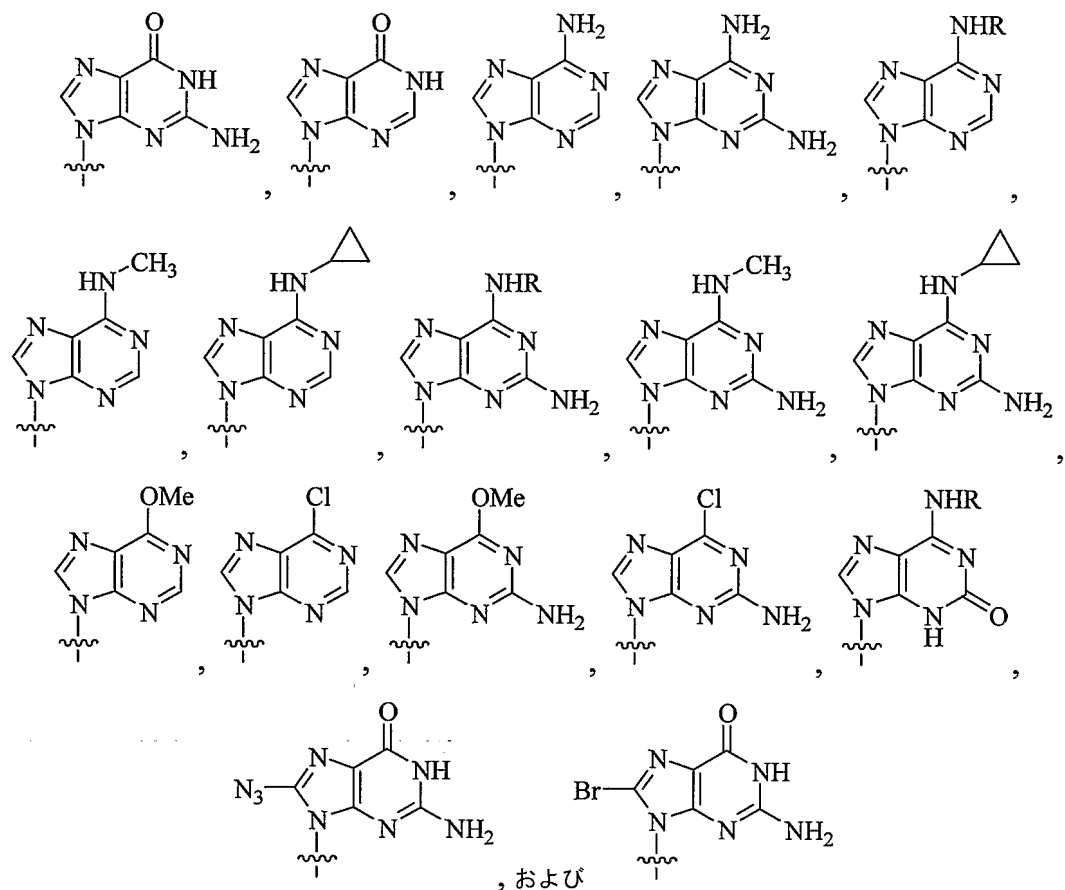
【請求項 7】

前記プリン塩基が、N<sup>6</sup> - アルキルプリン、N<sup>6</sup> - アシルプリン ( この場合、アシルは、C ( O ) ( アルキル、アリール、アルキルアリールまたはアリールアルキルである。 ) 、N<sup>6</sup> - ベンジルプリン、N<sup>6</sup> - ハロプリン、N<sup>6</sup> - ビニルプリン、N<sup>6</sup> - アセチレン性プリン、N<sup>6</sup> - アシルプリン、N<sup>6</sup> - ヒドロキシアシルプリン、N<sup>6</sup> - チオアルキルプリン、N<sup>2</sup> - アルキルプリン、N<sup>2</sup> - アルキル - 6 - チオプリン、N<sup>2</sup> - アルキルプリン、N<sup>2</sup> - アルキル - 6 - チオプリン、5 - アザシチジニル、グアニン、アデニン、ヒポキサンチン、2 , 6 - ジアミノプリンおよび 6 - クロロプリンから成る群より選択される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記プリン塩基が、

## 【化 3】



から成る群より選択される、請求項 6 に記載の方法。

## 【請求項 9】

前記塩基が、ピロロピリミジンである、請求項 16 に記載の方法。

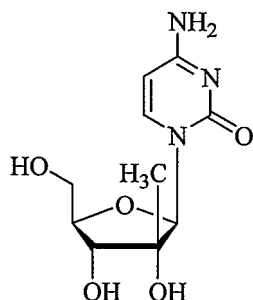
## 【請求項 10】

前記塩基が、トリアゾロピリジン、イミダゾロピリジンまたはピラゾロピリミジンである、請求項 16 に記載の方法。

## 【請求項 11】

前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、

## 【化 4】

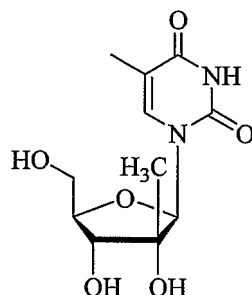


であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 12】

前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、

## 【化 5】

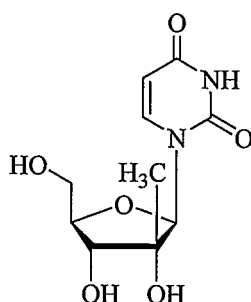


であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 13】

前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、

## 【化 6】

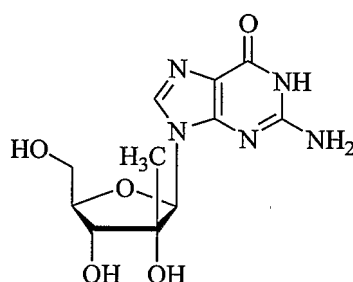


であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 14】

前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、

## 【化 7】

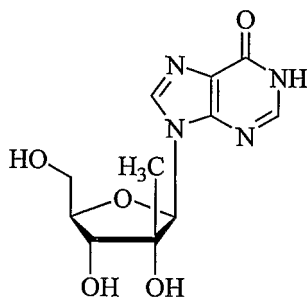


であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 15】

前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、

## 【化 8】

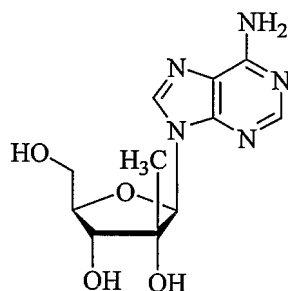


であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 16】

前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、

## 【化 9】

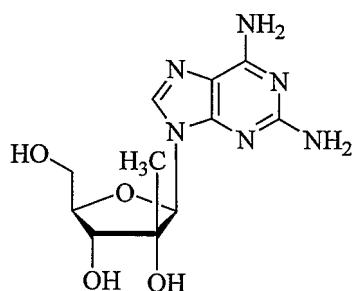


であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 17】

前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、

## 【化 10】

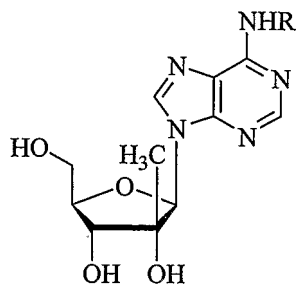


であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 18】

前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、

## 【化 1 1】



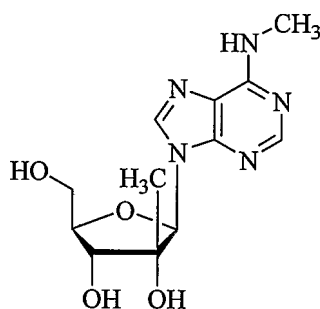
(式中、Rは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、シクロペンチル、イソペンチルまたはネオペンチルである。)

であり、この反応が、場合により、遊離2'-および/または5'-OHの保護を伴わずに行われる、請求項1に記載の方法。

## 【請求項19】

前記3'-位で選択的エステル化される2'-C-メチル分枝ヌクレオシドが、

## 【化 1 2】

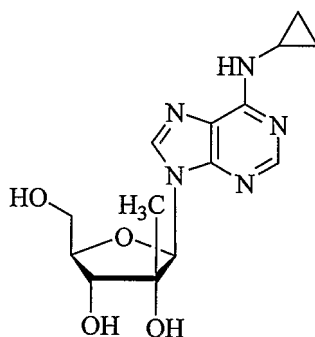


であり、この反応が、場合により、遊離2'-および/または5'-OHの保護を伴わずに行われる、請求項1に記載の方法。

## 【請求項20】

前記3'-位で選択的エステル化される2'-C-メチル分枝ヌクレオシドが、

## 【化 1 3】

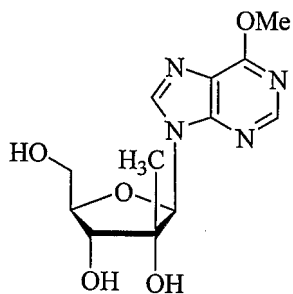


であり、この反応が、場合により、遊離2'-および/または5'-OHの保護を伴わずに行われる、請求項1に記載の方法。

## 【請求項21】

前記3'-位で選択的エステル化される2'-C-メチル分枝ヌクレオシドが、

## 【化 1 4】

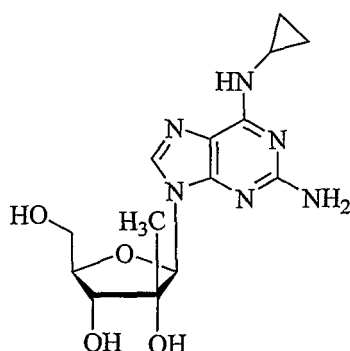


であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 2 2】

前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、

## 【化 1 5】

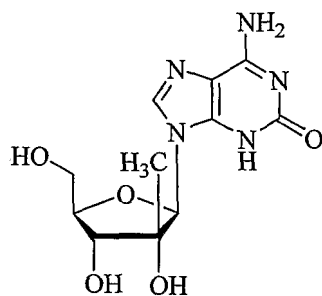


であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 2 3】

前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、

## 【化 1 6】

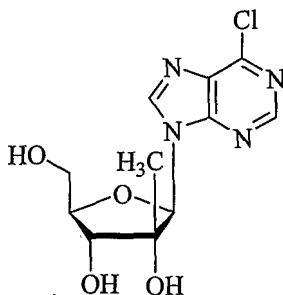


であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 2 4】

前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、

## 【化 1 7】

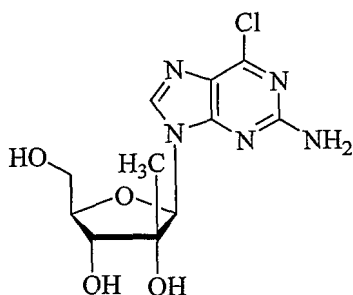


であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 2 5】

前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、

## 【化 1 8】

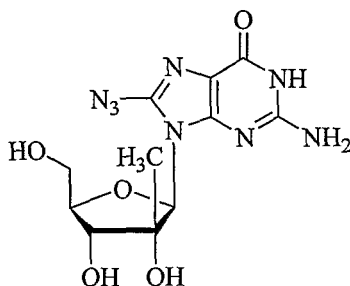


であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 2 6】

前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、

## 【化 1 9】

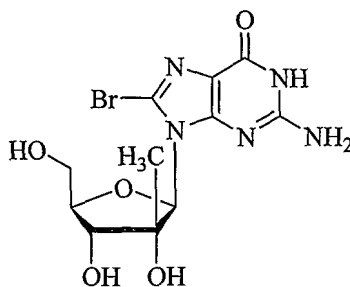


であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 2 7】

前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、

## 【化 2 0】



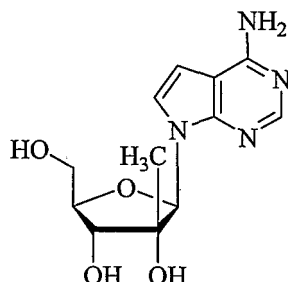


であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 28】

前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、

【化 21】

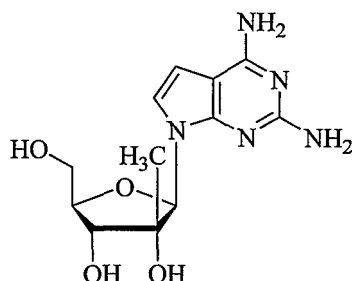


であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 29】

前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、

【化 22】

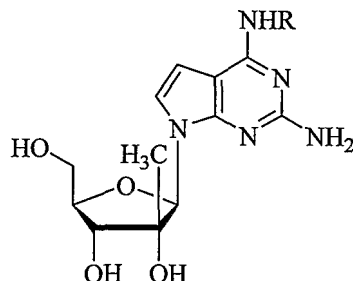


であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 30】

前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、

【化 23】



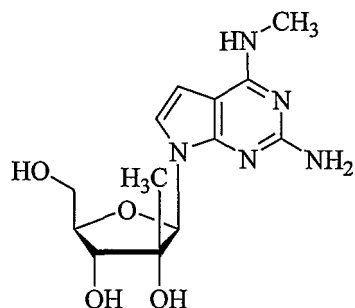
(式中、R は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、シクロペンチル、イソペンチルまたはネオペンチルである。)

であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 31】

前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、

## 【化 2 4】

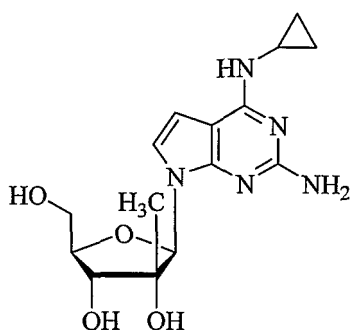


であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3 2】

前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、

## 【化 2 5】

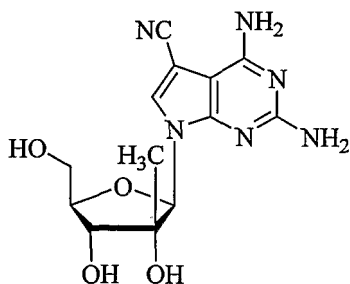


であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3 3】

前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、

## 【化 2 6】

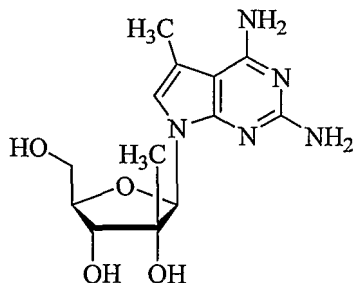


であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3 4】

前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、

## 【化 2 7】

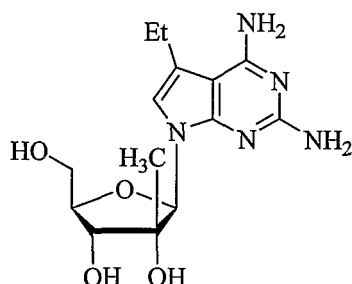


であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 35】

前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、

【化 28】

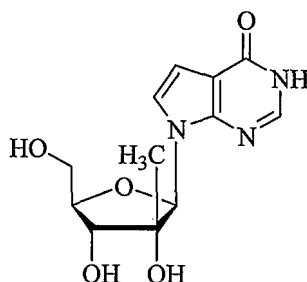


であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 36】

前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、

【化 29】

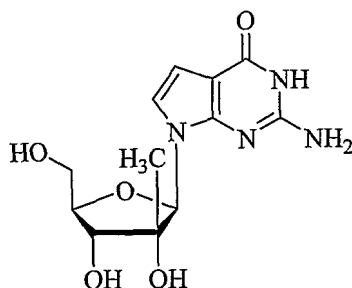


であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 37】

前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、

【化 30】

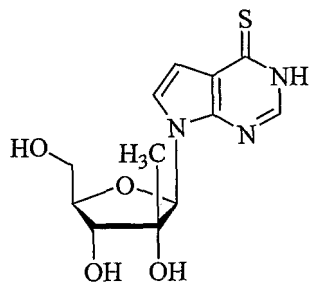


であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 38】

前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、

## 【化 3 1】

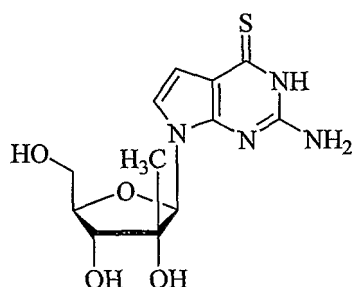


であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 39】

前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、

## 【化 3 2】

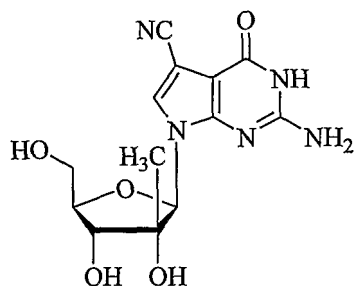


であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 40】

前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、

## 【化 3 3】

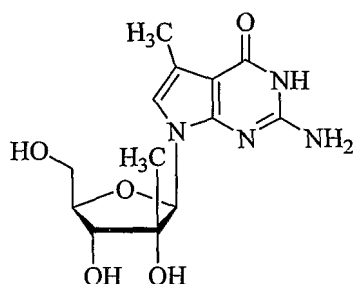


であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 41】

前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、

## 【化 3 4】

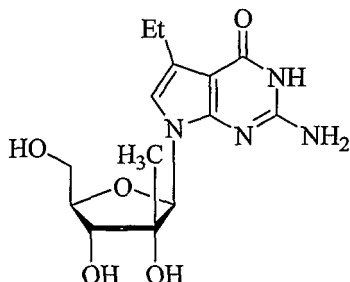


であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

に行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4 2】

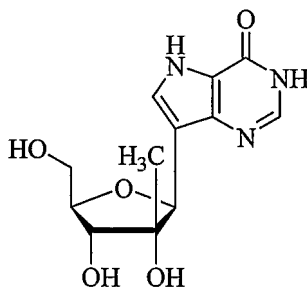
前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、  
【化 3 5】



であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

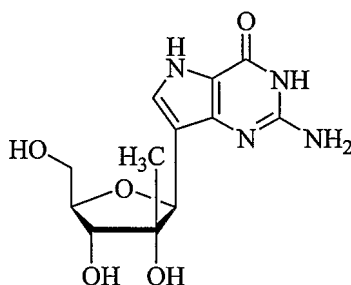
前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、  
【化 3 6】



であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、  
【化 3 7】

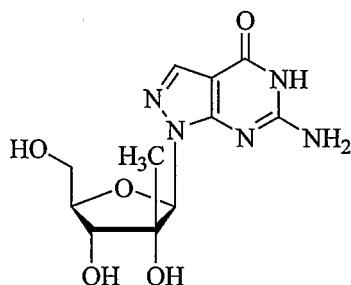


であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、

## 【化 3 8】

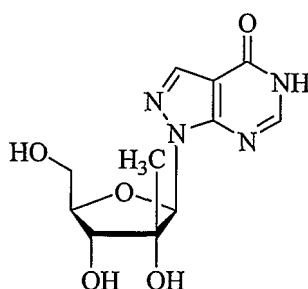


であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 4 6】

前記 3' - 位で選択的エステル化される 2' - C - メチル分枝ヌクレオシドが、

## 【化 3 9】



であり、この反応が、場合により、遊離 2' - および / または 5' - OH の保護を伴わずに行われる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 4 7】

前記場合により保護されている有機酸が、場合により保護されているアミノ酸である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 4 8】

前記場合により保護されているアミノ酸が、場合により保護されている L - バリノイルである、請求項 5 0 に記載の方法。

## 【請求項 4 9】

前記場合により保護されている L - バリノイルが、Boc - L - バリノイルである、請求項 5 1 に記載の方法。

## 【請求項 5 0】

前記カップリング剤が、EDC (塩酸 1 - [3 - (ジメチルアミノ) - プロピル] - 3 - エチル - カルボジイミド) ; CDI (カルボニルジイミダゾール) ; BOP 試薬 (ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ - トリス (ジメチルアミノ) - ホスホニウム) ; およびトリフェニルホスフィンを含むミツノブ試薬から成る群より選択される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 5 1】

前記カップリング剤が、カルボジイミドである、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 5 2】

前記カップリング剤が、CDI である、請求項 5 1 に記載の方法。

## 【請求項 5 3】

前記塩基が、TEA (トリエチルアミン) 、ジイソプロピルエチルアミン、および N - エチルモルホリンから成る群より選択される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 5 4】

前記塩基が、第三級アミンである、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 55】

前記第三級アミンが、トリエチルアミンである、請求項 54 に記載の方法。

## 【請求項 56】

前記塩基触媒が、DMA P である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 57】

前記場合により保護されている有機酸と前記ヌクレオシドのモル比が、1.0 ~ 1.5 である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 58】

前記モル比が、1.0 ~ 1.2 である、請求項 57 に記載の方法。

## 【請求項 59】

前記カップリング剤と前記ヌクレオシドのモル比が、1.0 ~ 1.5 である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 60】

前記モル比が、1.0 ~ 1.2 である、請求項 59 に記載の方法。

## 【請求項 61】

前記反応が、少なくとも 80 の温度で少なくとも 20 分間行われる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 62】

前記反応が、アルゴンガス下で行われる、請求項 61 に記載の方法。

## 【請求項 63】

前記 2' - 分枝リボフラノシルヌクレオシドが、溶媒に可溶性である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 64】

a) 有機溶媒中の 2' 分枝リボフラノシルヌクレオシドの第一溶液を、このヌクレオシドを溶解するために十分な温度で、このヌクレオシドを溶解するために十分な時間、加熱する段階；

b) 第三級アミンおよび塩基触媒を前記第一溶液に添加する段階；ならびに

c) 有機溶媒中の保護アミノ酸およびカルボジイミドカップリング剤を含む第二溶液を前記第一溶液に添加する段階を含む、2' - 分枝リボフラノシルヌクレオシドの 3' ヒドロキシル位を選択的にエステル化するための方法。

## 【請求項 65】

段階 a) において、前記第一溶液が、少なくとも 80 で少なくとも 20 分間加熱される、請求項 64 に記載の方法。

## 【請求項 66】

段階 c) において、前記第一溶液が、少なくとも 80 の温度で維持され、前記第二溶液が、少なくとも 1 時間の期間にわたって添加される、請求項 64 に記載の方法。

## 【請求項 67】

併せた第一および第二溶液を少なくとも 80 の温度で少なくとも約半時間加熱する段階をさらに含む、請求項 66 に記載の方法。

## 【請求項 68】

前記第一溶液における有機溶媒が、DMF である、請求項 64 に記載の方法。

## 【請求項 69】

前記第二溶液における有機溶媒が、THF または DMF である、請求項 64 に記載の方法。

## 【請求項 70】

生成溶液を酸で中和する段階をさらに含む、請求項 64 に記載の方法。

## 【請求項 71】

前記第三級アミンが、トリエチルアミンであり、前記塩基触媒が、DMA P である、請求項 64 に記載の方法。

**【請求項 7 2】**

前記保護アミノ酸が、保護 L - バリノイルアミノ酸である、請求項 6 4 に記載の方法。

**【請求項 7 3】**

前記反応が、溶媒または溶媒混合物中で行われ、1 つまたは複数の前記溶媒が、極性非プロトン性溶媒である、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 7 4】**

前記溶媒が、アセトン、酢酸エチル、ジチアン、THF、ジオキサン、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、ピリジン、ジメチルホルムアミド (DMF)、DME、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ジメチルアセトアミドおよびこれらの組み合わせから成る群より選択される、請求項 7 3 に記載の方法。